

耳下腺に及ぼす分泌導管閉塞及び閉塞解除の影響に関する生化学的薬理学的研究

著者	村田 和子
号	280
発行年	1988
URL	http://hdl.handle.net/10097/15448

氏 名（本籍）	むら 村 た 田 かず 和 こ 子
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 第 280 号
学位授与年月日	昭和63年 6月29日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当

学 位 論 文 題 目	耳下腺に及ぼす分泌導管閉塞及び閉塞解除 の影響に関する生化学的薬理学的研究
-------------	--

論文審査委員	(主 査) 教授 鶴 藤 丞 教授 橋 本 嘉 幸 教授 佐 藤 進
--------	---

論文内容要旨

唾液腺をはじめとする外分泌器官は、炎症、腫瘍、外傷、唾（結）石などにより分泌導管に閉塞性障害が生じると、組織は退行性変化に陥り、外分泌器官としての機能の低下あるいは停止がみられることから導管の閉塞という問題は生命維持の上からも重要な課題である。他方、閉塞性障害を起こしている器官に対してその閉塞を解除した場合、機能が回復するかどうかという問題は治療学的医学的観点からも重要な意味を持つ。

そこで本研究は分泌導管の閉塞ならびに閉塞解除に関する基礎的研究として、ラット耳下腺の分泌導管を結紮した場合あるいは結紮を解除した場合の耳下腺の変化について主に機能的な面から調べるために薬理学的ならびに生化学的に検討を加えた。第I編においてはラット耳下腺に及ぼす導管結紮の影響について調べた。最初にラット耳下腺からのamylase分泌に及ぼす導管結紮の影響について経時的に調べたところ、isoproterenolにより耳下腺切片から分泌されるamylase量は結紮時間の経過と共に次第に低下することが明らかとなった。そこで、結紮後にみられるこのamylase分泌の低下が一体何に起因するのかを明らかにするために、結紮後の耳下腺におけるamylase分泌率並びに組織amylase活性を調べたところ、amylase分泌率は本実験の結紮期間内においては有意な変化を示さなかった。しかしながら耳下腺の組織amylase活性は結紮時間の経過と共に次第に低下し、その低下の割合はamylase分泌量の変化と非常に類似していた。従って、これらの事実は導管結紮による耳下腺からのamylase分泌の低下がamylase分泌機構の変化によるものではなく、耳下腺組織中のamylase量の低下によるものであることを示している。

また、耳下腺の導管結紮はamylase活性を低下させるばかりでなくamylaseの酵素化学的な性質にも影響を及ぼした。すなわち、ラット耳下腺のamylase isozymeの分画を行ったところ、結紮しない耳下腺においてはただ1つのバンド（PT-1）しか認められなかったが、しかし結紮した耳下腺においては結紮1日後では新たな別のバンド（PT-0）が現れ、さらに結紮14日ならびに28日後にはPT-0のバンドが消失して、その代わりにPT-2とPT-3の2つのバンドが新たに出現したことから、耳下腺のamylase isozymeの電気泳動パターンは導管結紮により著しく変化することが明らかとなった。しかしながら、結紮後に現れる新しいバンドの由来については明らかではない。

次に、唾液腺のMAO活性に及ぼす導管結紮の影響について調べたところ、耳下腺のMAO活性は導管結紮により低下することが明らかとなった。すなわち、MAO活性は14日間の結紮により、serotonin, tyramine, dopamineならびに β -phenylethylamineの4つの基質に対して平均32%に低下した。しかしながらこのMAO活性の低下は前述のamylase活性の低下（結紮4日後で3%に低下）に比べると著しいものではなかった。従って、これらの事実は導管結紮がミトコンド

リアに存在する酵素に対してよりも分泌顆粒に存在する酵素に対して著しい影響を与えることを示している。導管結紮によるMAO活性の低下は顎下腺ならびに舌下腺においても見られたが、耳下腺ほど著しくなかった。また結紮によるMAO活性の低下の割合は基質により異なり、ホモジネート、ミトコンドリア画分、ミクロソーム画分のいずれにおいてもserotoninに対する活性が最も低下し、次いでtyramine, dopamine, そして β -phenylethylamineに対する活性の低下が最も小さかった。MAOは基質特異性あるいは阻害剤に対する感受性の違いによりA型とB型に分けられており, serotonin がA型MAOに, β -phenylethylamineがB型MAOにより特異的に酸化されることから考えると, いずれの唾液腺においても, 分泌導管の結紮によりB型MAOよりもA型MAOの方が著しく減少することを示唆している。そこで, A型MAOの特異的な阻害剤であるclorgylineを用い, A, B両MAOに酸化されるtyramineを基質とした場合の唾液腺におけるMAO活性のA型酵素の依存率を求めたところ, いずれの唾液腺のミトコンドリア画分においても, またミクロソーム画分においてもA型MAOが大部分を占めた。耳下腺においてはミトコンドリア画分で90~95%が, ミクロソーム画分では80~85%がA型MAOによって占められたが, しかし導管結紮によりA型MAOの割合がミトコンドリア画分で約60%に, ミクロソーム画分で約55%に低下した。舌下腺ならびに顎下腺においても同様にA型MAOの占める割合が結紮により低下した。これらの結果は導管結紮によりA型MAOの方がB型MAOよりも著明に影響を受けることを示している。

第Ⅱ編では, 結紮を解除した場合の耳下腺の機能の回復について検討を加えた。最初に結紮を解除した後の耳下腺におけるamylase分泌の回復について経日的に調べたところ, isoproterenolによりラット耳下腺切片から分泌されるamylase量は結紮解除期間の経過と共に次第に増加した。Isoproterenolによる耳下腺切片からのamylase分泌は, 前述したように導管結紮により低下する。従って, 導管結紮により低下していた耳下腺におけるamylaseの分泌機能が結紮を解除することにより次第に回復することが明らかとなった。2日間結紮の場合は, 結紮解除21日後ではほぼ完全な回復を示したが, 7日間結紮の場合は, 結紮解除21日後で約70%の回復であった。このことは, 結紮解除による耳下腺におけるamylase分泌の回復が結紮期間に依存することを示すものである。また結紮解除によるamylase分泌の回復が一体何に起因するのかを明らかにするために, 結紮解除後のamylase分泌率ならびに耳下腺の組織amylase活性を調べたところ, 組織amylase活性は結紮解除後次第に増加し, その増加の割合はamylase分泌量の変化と類似していた。他方, amylase分泌率は結紮期間ならびに結紮解除期間に関係なく対照に比べ有意な変化を示さなかった。従ってこれらの結果は, 結紮解除による耳下腺のamylase分泌の回復が, 耳下腺における組織amylase量の増加によるものであることを示している。

次に, 結紮解除と同時にpilocarpineを連続投与した場合に, 結紮解除後に見られる耳下腺の

amylase分泌機能の回復がどのような影響を受けるかについて検討を行った。Isoproterenolにより耳下腺切片から分泌されるamylase量はpilocarpine投与群において有意な増加を示した。また、forskolinによるamylase分泌もisoproterenolの場合と同様にpilocarpine投与群において有意な増加を示した。一方、耳下腺の組織amylase活性はpilocarpineを投与した群において有意な増加を示さなかったが、しかしamylase分泌率は薬物投与群において有意に増加した。従って、結紮解除後のpilocarpine連続投与は耳下腺におけるamylase分泌の回復を促進し、そして、そのamylase分泌の回復促進は耳下腺細胞中のamylase量の増加によるものではなく、amylase分泌反応の増強によるものであることが明らかとなった。Pilocarpine投与群において見られるamylase分泌反応の増強が、分泌刺激薬として β -agonistであるisoproterenolを用いた場合も、また受容体を介することなくadenylate cyclaseに特異的に作用するforskolinを用いた場合も同じ様に見られたことから、結紮除去後のpilocarpine連続投与による耳下腺のamylase分泌機能の回復促進にはcyclic AMPが関与していることが示唆された。

以上の結果から、耳下腺の分泌導管結紮は耳下腺の分泌機能ならびに酵素活性を低下させ、また酵素化学的な性質にも影響を及ぼした。しかし、結紮により低下した分泌機能は結紮を解除することにより次第に回復し、そしてその分泌機能の回復は薬物を連続併用することにより促進されることが明らかとなった。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は耳下腺の導管を実験的閉塞状態とした場合の耳下腺組織の機能的変化の実態を組織酵素量、組織酵素アイソザイム及び分泌機能の面から検討し、さらに閉塞を解除した場合の組織機能の回復状態について、また回復を助長するための実験的薬物治療の効果についても検討を加えたものである。

第一編においては、導管結紮を行った耳下腺の組織切片を人工栄養液のなかでインキュベートし、メジウムへのアミラーゼ放出量を測定することにより耳下腺組織の酵素分泌能が経日的に低下していく実態を明らかにした。この場合、耳下腺組織中に存在する酵素の放出率是不変であり、酵素分泌能の低下は耳下腺組織中の酵素量の低下を反映していることを明らかにした。これと同時にアミラーゼのアイソザイムの分布にも変化が生じたが、その機能的な意味は不明である。組織中のモノアミンオキシダーゼ（MAO）活性もまた導管結紮により低下するが、アミラーゼ活性の低下ほどには顕著でなかった。これらの事実は導管結紮の影響がミトコンドリア中の酵素よりは分泌顆粒の酵素により大きく表れることを示している。アイソザイムの点から見ると、セロトニン作用型のA型MAOの方がベータフェニルエチルアミン作用型のB型MAOよりも結紮の影響を受けやすいことが明らかになった。

第二編では、結紮を解除した場合の耳下腺組織のアミラーゼ分泌機能の回復について検討し、結紮期間の長い場合には回復の程度が悪くなることが明らかにされている。なお回復の程度は組織中のアミラーゼ量の回復の程度を反映するものである。

第三編においては、薬物としてピロカルピン、フォルスコリンを連続投与したとき結紮解除に伴う機能回復に対し促進効果があることを明らかにした。この回復促進効果は耳下腺組織中の酵素量の変化によるものでなく、分泌反応の上昇によるものであり、この分泌反応亢進は耳下腺組織中のサイクリックAMPの上昇と関連するものであることを示している。

要するに本研究は唾液腺機能の生化学的メカニズムの解明により、その導管障害の薬物治療に対して理論的拠り所を与えたもので、薬学博士の学位を授与するに十分なものと判定する。